

## Новые типы кольчато-цепной и кольчато-кольчатой таутомерии

Барков А.Ю.,\* Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я.

Уральский государственный университет им. А.М. Горького, пр. Ленина 51, г. Екатеринбург.  
Факс: 8 (343) 261 59 78; тел: 8 (343) 261 68 24; E-mail: alexey0077@yahoo.com

Обнаружены и изучены методом спектроскопии ЯМР новые типы кольчато-цепной и кольчато-кольчатой таутомерии, представляющие собой обратимые трансформации тригалогенметилзамещенных циклобутанов в тризамещенные енамины и 1,2-оксазин *N*-оксиды.

## Введение

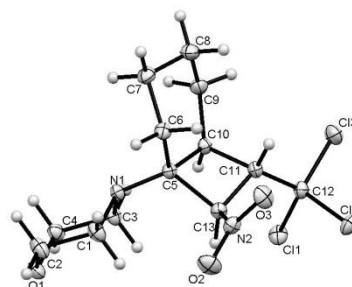
Благодаря высокой электрофильности двойной связи  $\alpha$ -(тригалозэтилиден)нитроалканы находят все более широкое применение в качестве  $\text{CX}_3$ -содержащих строительных блоков для синтеза различных полифункциональных соединений. В то же время сведения о реакциях тригалогенметилованных нитроолефинов с енаминами крайне ограничены. Известно лишь, что (трифторэтилиден)нитрометан с этиловым эфиром 3-морфолинокротоновой кислоты дает циклобутановое производное как результат [2+2] карбоциклизации<sup>1</sup>, а полифторалкилированные нитроалканы с енаминами циклоалканонов и ацетофенона –  $\beta$ -полифторалкил- $\gamma$ -нитрокетоны<sup>2</sup>. Недавно нами было показано, что реакции  $\alpha$ -(тригалозэтилиден)нитроалканов с енаминами в зависимости от природы растворителя образуют либо 1,2-оксазин *N*-оксиды (гексан, бензол), либо нитроалкилированные енамины (дихлорметан, хлороформ)<sup>3,4</sup>. В настоящей работе мы изучили взаимодействие  $\alpha$ -(тригалозэтилиден)нитроалканов с енаминами, полученными из циклических аминов (пиперидин, морфолин, *N*-метилпиперазин) и циклогексанона или ацетоуксусного эфира, и исследовали равновесия, устанавливающиеся между продуктами этих реакций в различных растворителях.

## Результаты и обсуждение

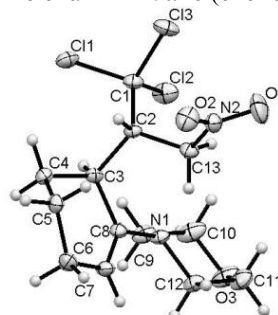
Мы нашли, что реакция (трихлорэтилиден)нитрометана **1** с енаминами **2a–c** в сухом гексане в течение 15 мин при 10–15 °С или 30 мин при комнатной температуре приводит к стереоселективному образованию замещенных бицикло[4.2.0]октанов **3a–c** с выходами 61–76%. По данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии реакционных смесей из восьми возможных диастереомеров наблюдалось образование только одного. Stereoхимия соединения **3b** была доказана рентгеноструктурным исследованием (рис. 1). Структуры циклобутанов **3a,c** установлены сопоставлением их спектров ЯМР <sup>1</sup>H со спектром соединения **3b** в  $\text{C}_6\text{D}_6$  (в этом растворителе соединения **3a–c** находятся исключительно в циклобутановой форме).

В то же время реакция нитроалкена **1** с енаминами **2a,b** в хлороформе при комнатной

температуре в течение 3 ч дает тризамещенные енамины **4a,b** с выходами 48–53%. Эти продукты могут быть получены и из бицикло[4.2.0]октанов **3a,b** при выдерживании их в растворе хлороформа (выходы 50–53%). В аналогичных условиях циклобутан **3c** дает тетразамещенный енамин **5c**. Независимо от метода получения енамины **4a,b** образуются в виде индивидуальных *син*-диастереомеров, stereoхимия которых строго доказана рентгеноструктурным анализом монокристаллов соединения **4b** (рис. 2). Конверсия циклобутанов **3b,c** в **5b,c** протекает количественно; только в случае *N*-циклогексенилморфолина **2b** оба (три- и тетразамещенный) енамины **4b** и **5b** были выделены в индивидуальном виде.

Рис 1. Молекулярная структура соединения **3b**

Циклобутаны **3a–c** достаточно стабильны в кристаллическом состоянии и могут храниться продолжительное время при –10 °С, тогда как в растворе хлороформа при комнатной температуре эти соединения образуют равновесные смеси кольчато-цепных таутомеров **3** и **4**. Раскрытие циклобутанового кольца **3** в тризамещенный енамин **4** и обратный процесс протекают через бетаин **A**, а конечными продуктами этого превращения являются тетразамещенные енамины **5a–c** (схема 1).

Рис 2. Молекулярная структура соединения **4b**

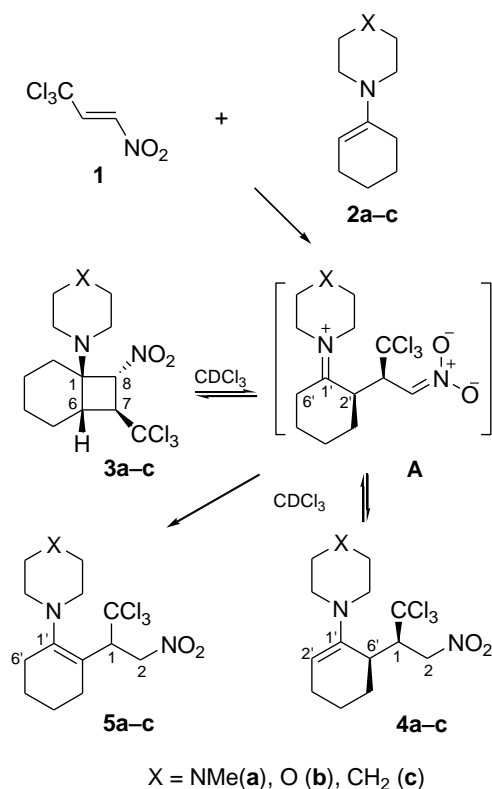
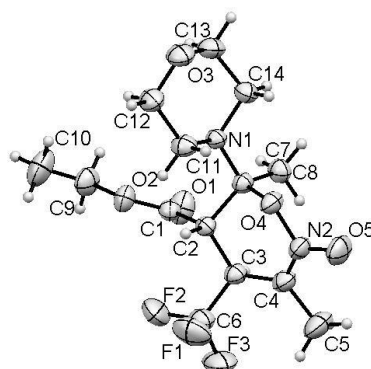
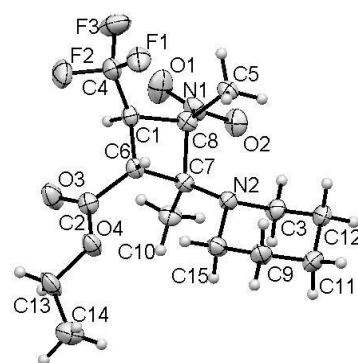


Схема 1

Соотношение кольчатой (**3**) и цепных изомерных форм (**4** и **5**) в таутомерном равновесии определялось по интегральной интенсивности сигналов протонов Н-7 и Н-8 (циклобутан) и Н-1 и Н-2 (енамин) в ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах. В случае **3a** соотношение **3a:4a** = 9 : 1 достигается в течение 2 мин с момента растворения кристаллов в CDCl<sub>3</sub>. После 40 мин наблюдается образование смеси продуктов **3a** и **4a** в соотношении 1 : 1, а через 3 ч достигается равновесное соотношение 1 : 4.5, которое остается неизменным в течение 24 ч. Преобладающее содержание **4a** в конечной реакционной смеси является следствием большей термодинамической стабильности открытой формы по сравнению с циклобутаном **3a**. Аналогичная таутомерная смесь (**4a** : **3a** = 82 : 18 в течение 5 ч) была получена из индивидуального *син*-енамина **4a**. Наблюдая за процессом в течение нескольких недель, мы обнаружили, что в этих условиях соединения **3a** и **4a** необратимо изомеризуются в тетразамещенный енамин **5a**, содержание которого достигало 24% за 40 дней (спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>Н).

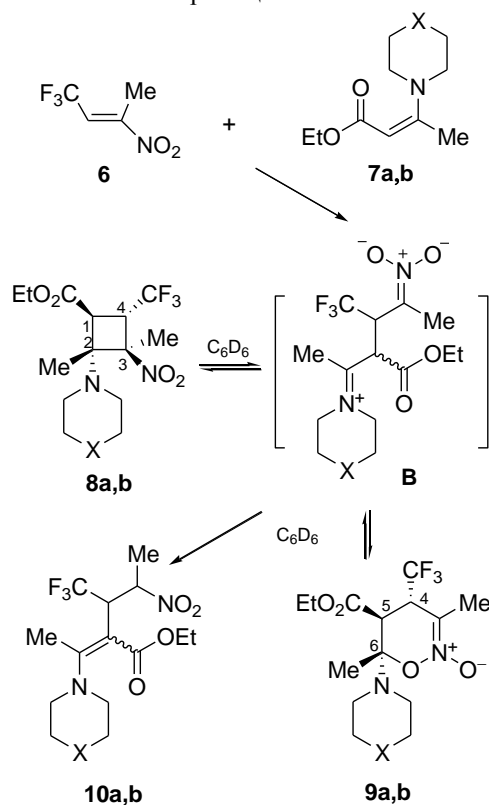
Аналогичная картина наблюдалась и для циклобутанов **3b,c**. Для процесса **3b** ⇌ **4b** равновесное соотношение составляло 1 : 3.5 соответственно, однако в этом случае тетразамещенный енамин **5b** образовывался более быстро и уже через 24 ч мы имели смесь состава **3b** : **4b** : **5b** = 16 : 40 : 44. Циклобутан **3c** оказался наименее стабильным и сразу после растворения в CDCl<sub>3</sub> дал смесь состава **3c** : **4c** = 2 : 3. Содержание термодинамически более стабильного енамина **5c** увеличивалось при этом от 3% (1 ч) до 14% (3 ч), а через 21 ч в растворе были зафиксированы только продукты разложения.

Далее мы изучили взаимодействие α-(трифторэтилиден)нитроэтана **6** с енаминами **7a,b**, полученными из ацетоуксусного эфира и циклических аминов (морфолин, пиперидин), и обнаружили, что в среде сухого Et<sub>2</sub>O при –10 °С в течение 2 недель реакция алкена **6** с енамином **7a** ведет к 1,2-оксазин N-оксиду **9a** с выходом 38%, который был выделен в виде индивидуального стереоизомера. Аналогичная реакция между нитробутоеном **6** и енамином **7b** привела к образованию производного циклобутана **8b**. Строение и стереохимия продуктов **8** и **9** подтверждены данными 2D NOESY, HSQC, HMBC экспериментов и рентгеноструктурным исследованием (рис. 3, 4).

Рис 3. Молекулярная структура **9a**Рис 4. Молекулярная структура **8b**

Исследование растворов, полученных из индивидуальных монокристаллических образцов оксазина **9a** и циклобутана **8b** в C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> методами ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>19</sup>F спектроскопии показало, что уже через 2 мин после растворения в обоих случаях наблюдалось образование смеси изомерных пар **8a,9a** и **8b,9b** в соотношении 84 : 16 и 89 : 11 соответственно, которое не изменялось в течение 1–2 дней (схема 2). Данный факт свидетельствует о наличии равновесия **8a,b** ⇌ **9a,b** и является первым примером необычной кольчато-кольчатой изомерии, обусловленной, вероятно, конкуренцией между C- и O-нуклеофильными центрами в цвиттер-ионном интермедиате **B**, связанной со стерическими затруднениями, возникающими при введении метильной группы в нитроалкильный радикал. При дальнейшем выдерживании происходит необратимое раскрытие соединений **8** и **9** в термодинамически

более стабильные открытоцепные енамины **10**.



X = O (a), CH<sub>2</sub> (b)  
Схема 2

Таким образом, были обнаружены и исследованы методом спектроскопии ЯМР новые типы кольчато-цепной таутомерии и кольчато-кольчатой изомерии в ряду тригалогенметилзамещенных производных бицикло[4.2.0]октанов, 1,2-оксазин N-оксидов и циклобутанов.

### Экспериментальная часть

**г-1-Морфолино-цис-6Н-транс-8-нитро-цис-7-(трихлорметил)бицикло[4.2.0]октан (3b).** Выход 72%, бесцветные кристаллы, т. пл. 134–135 °С (гексан-бензол 1:2). Найдено (%): С, 43.65; Н, 5.51; N, 7.71. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 43.66; Н, 5.35; N, 7.83. ИК-спектр, KBr, ν/см<sup>-1</sup>: 1540, 1458, 1357. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.80–1.22 (м, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 1.54–1.60 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.17–2.22 (м, 2 H, N(CHN)<sub>2</sub>); 2.28 (д.д.т, 1 H, H-6, J = 9.8, 6.3, 1.7); 2.38–2.42 (м, 2 H, N(CHN)<sub>2</sub>); 3.44 (д.д.д, 2 H, O(CHN)<sub>2</sub>, J = 10.8, 5.8, 3.3); 3.47 (д.д.д, 2 H, O(CHN)<sub>2</sub>, J = 10.8, 5.8, 3.3); 3.76 (д.д, 1 H, H-7, J = 9.8, 8.3); 4.83 (д, 1 H, H-8, J = 8.3); Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ<sub>C</sub>, м.д.): 20.5 (C-4); 21.0 (C-3); 22.3 (C-2); 24.3 (C-5); 36.5 (C-6); 47.1 (NCH<sub>2</sub>); 54.3 (C-7); 64.1 (C-1); 67.3 (OCH<sub>2</sub>); 83.7 (C-8); 99.8 (CCl<sub>3</sub>).

**син-1-Морфолино-6-(2-нитроэтил-1-трихлорметил)-1-циклогексен (4b).** Выход 50%, бесцветные кристаллы, т. пл. 101–102 °С (гексан).

Найдено (%): С, 43.64; Н, 5.22; N, 7.79. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 43.66; Н, 5.35; N, 7.83. ИК-спектр, KBr, ν/см<sup>-1</sup>: 1648, 1558, 1383. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.33–1.54 (м, 3 H, H-4'a, H-4'b, H-5'a); 1.73 (м, 1 H, H-3'a); 1.83–1.90 (м, 2 H, H-3'b, H-5'b); 2.06 (д.д.д, 2 H, N(CHN)<sub>2</sub>); J = 11.5, 5.8, 3.1); 2.53–2.60 (м, 3 H, N(CHN)<sub>2</sub>, H-6'); 3.32–3.42 (м, 4 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.62 (д.т, 1 H, H-1, J = 5.6, 4.4); 4.57 (д.д, 1 H, H-2a, J = 15.0, 4.4), 4.67 (д.д, 1 H, H-2', J = 4.1, 3.5); 4.82 (д.д, 1 H, H-2b, J = 15.0, 5.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ<sub>C</sub>, м.д.): .55–2.20 (м, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 2.51 (д.т, 2 H, N(CHN)<sub>2</sub>, J = 11.7, 5.0); 2.87 (уш. к, 1 H, H-6', J = 3.5); 3.05 (д.т, 2 H, N(CHN)<sub>2</sub>, J = 11.7, 5.0); 3.70 (т, 5 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, H-1, J = 4.5); 4.84 (д.д, 1 H, H-2a, J = 15.1, 4.7); 5.04 (д.д, 1 H, H-2b, J = 15.1, 5.5); 5.08 (т, 1 H, H-2', J = 3.7). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ<sub>F</sub>, м.д.): 17.1 (C-4'); 24.1 (C-3'); 30.5 (C-5'); 34.5 (C-6'); 50.6 (NCH<sub>2</sub>); 61.2 (C-1); 67.0 (OCH<sub>2</sub>); 75.6 (C-2); 103.0 (CCl<sub>3</sub>); 112.6 (C-2'); 145.9 (C-1').

**1-Морфолино-2-(2-нитроэтил-1-трихлорметил)-1-циклогексен (5b).** Выход 100%, желтое масло. ИК-спектр, KBr, ν/см<sup>-1</sup>: 1646, 1558, 1378. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.5–2.4 (м, 10 H, 4 CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>); 2.6–2.7 (м, 2 H, NCH<sub>2</sub>); 3.74 (уш. с, 4 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 4.76 (т, 1 H, H-2a, J = 10.7); 4.98 (д.д, 1 H, H-2b, J = 10.8, 3.0); 5.93 (д.д, 1 H, H-1, J = 10.3, 3.0).

**Этиловый эфир (1S\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2,3-диметил-3-нитро-2-пиперидино-4-(трифлорметил)циклобутанкарбоновой кислоты (8b).** Выход 18%, бесцветные кристаллы, т. пл. 74–75 °С. Найдено (%): С, 51.22; Н, 6.46; N, 7.96. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 51.13; Н, 6.58; N, 7.95. ИК-спектр, KBr, ν/см<sup>-1</sup>: 1732, 1543, 1371. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.79 (т, 3 H, Me, J = 7.1); 0.90 (с, 3 H, Me-2); 1.1–1.4 (м, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 1.59 (к, 3 H, Me-3, J = 1.4); 2.36 (уш. с, 4 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.77 (д, 1 H, H-1, J = 11.0); 3.72 (д.к, 1 H, OCHN, J = 10.8, 7.1); 3.83 (д.к, 1 H, OCHN, J = 10.8, 7.1); 4.41 (д.к, 1 H, H-4, J = 11.0, 8.6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ<sub>F</sub>, м.д., J/Гц): 97.12 (д.к, CF<sub>3</sub>, J = 8.6, 1.4).

**(4S\*,5S\*,6S\*)-3,6-Диметил-5-карбэтоксиг-6-морфолино-4-трифлорметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-2-оксид (9a).** Выход 38%, бесцветные кристаллы, т. пл. 102–103 °С. Найдено (%): С, 47.49; Н, 5.96; N, 7.89. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 47.46; Н, 5.97; N, 7.91. ИК-спектр, KBr, ν/см<sup>-1</sup>: 1729, 1609. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.32 (т, 3 H, Me, J = 7.2); 1.50 (с, 3 H, Me-6); 2.18 (д.к, 3 H, Me-3, J = 1.2); 2.96 (д.т, 2 H, N(CHN), J = 11.7, 4.8); 3.14 (д.т, 2 H, N(CHN), J = 11.7, 4.8); 3.64 (д, 1 H, H-5, J = 8.8); 3.68 (т, 4 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.84 (м, 1 H, H-4); 4.19–4.32 (м, 2 H, OCH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (471 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>F</sub>, м.д., J/Гц): 94.20 (д.к, CF<sub>3</sub>, J = 7.7, 1.2).

### Библиографический список

- 1 Айзикович А.Я., Коротаев В.Ю., Кодесс М.И., Барков А.Ю. // Журнал органической химии. **1998**, Т. 34, С. 1149.
- 2 Molteni M., Consonni R., Giovenzana T., Malpezzi L., Zanda M., Journal of Fluorine Chemistry. **2006**. Vol. 127. P. 901.

#### **МАТЕРИАЛЫ XIV МОЛОДЕЖНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

- 3 Коротаяев В.Ю., Барков А.Ю., Слепухин П.А., Сосновских В.Я. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2011**. № 1.
- 4 Korotaev V.Yu, Barkov A.Yu., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Sosnovskikh V.Ya. *Mendeleev Communications*. **2011**. Vol. 21. P. 112.